

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



AUSGEGEBEN AM  
21. JANUAR 1954

DEUTSCHES PATENTAMT

# PATENTSCHRIFT

Nr. 902 257

KLASSE 12p GRUPPE 14

K 10625 IVc / 12p

Der Erfinder hat beantragt, nicht genannt zu werden

Knoll A.-G. Chemische Fabriken, Ludwigshafen/Rhein

## Verfahren zur Herstellung von Acylderivaten der Enolform des Codeinons

Patentiert im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland vom 17. Juli 1951 an

Patentanmeldung bekanntgemacht am 21. Mai 1953

Patenterteilung bekanntgemacht am 3. Dezember 1953

Es ist bekannt, daß das aus Codein durch Oxdxydation z. B. mit Chromsäure erhältliche Codeinon ebenso wie dessen Enolmethyläther, das Thebain, die sogenannte Morpholspaltung erleidet: Es wird beim Kochen mit Essigsäureanhydrid in ein neutrales Spaltstück, das 3-Methoxy-4, 6-diacetoxyphenanthren und Äthanolmethylamin gespalten (L. Knorr, Berichte der Deutschen Chem. Gesellschaft, Bd. 36, S. 3081 [1903]).

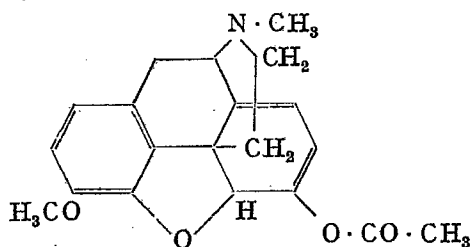
Es wurde nun gefunden, daß man bei dieser Um-  
setzung eine Base, die offenbar ein Zwischenprodukt der Spaltungsreaktion ist, in guter Ausbeute dadurch fassen kann, daß man das Essigsäureanhydrid längere Zeit bei Zimmertemperatur oder nur wenig erhöhter Temperatur auf Codeinon einwirken läßt. Eine Ab-  
änderung des Verfahrens besteht darin, daß man die  
Einwirkung von Essigsäureanhydrid bei dessen Siede-  
punkt oder in dessen Nähe unterbricht, bevor die

Morpholspaltung merklich geworden ist. Die Auf-  
arbeitung kann dadurch erfolgen, daß man die Re-  
aktionslösung zur Zersetzung des überschüssigen An-  
hydrids auf eine Soda-Eis-Mischung gießt und die  
abgeschiedene Base mit organischen Lösungsmitteln  
ausschüttelt. Oder man dampft die Reaktions-  
mischung bei niedriger Temperatur im Vakuum ein,  
nimmt den Rückstand in Wasser auf und macht mit  
Bicarbonat alkalisch. Die abgeschiedene Base wird  
mit Äther ausgeschüttelt und nach Verdampfen des  
Äthers in kristallisierter Form vom F. = 133 bis 134°  
erhalten.

Berechnet für  $C_{20}H_{21}O_4N$ : C 70,75 %, H 6,24 %;  
gefunden: C 70,62 %, H 6,29 %.

Die Analyse zeigt, daß das Codeinon eine Acetyl-  
gruppe aufgenommen hat. Die neue Verbindung gibt

mit konzentrierten Säuren quantitativ dieselbe tief-orangerote Halochromie wie das Thebain. Sie besitzt daher die Konstitution eines Enolacetats der Formel



Die neue Verbindung kann denselben Umsetzungen des konjugierten Systems der Doppelbindungen unterworfen werden, denen auch Thebain zugänglich ist. So lagert sie z. B. an Doppelbindungen anlagerungsfähige Verbindungen wie Chinon oder Maleinsäureanhydrid an; mit Wasserstoffsuperoxyd wird sie zu Oxycodion oxidiert.

Bei der erfindungsgemäßen Umsetzung können an Stelle von Essigsäureanhydrid flüssige Anhydride anderer niederer Fettsäuren verwandt werden, und man erhält die entsprechenden Acylverbindungen.

#### Beispiel

3 g Codeinon vom F. = 180 bis 181° werden mit 15 g frisch destilliertem Essigsäureanhydrid zwei Tage bei Zimmertemperatur geschüttelt, wobei das zunächst suspendierte Codeinon in Lösung geht. Man dampft bei Zimmertemperatur im Vakuum das überschüssige Essigsäureanhydrid ab und verreibt den harzigen Rückstand mit wasserfreiem Äther, wobei sich das Acetat des Codeinonenolacetats als mikrokristallines, bräunlich verfärbtes, leicht absaugbares Pulver abscheidet. Man saugt ab und wäscht mit Äther nach. Durch Umkristallisieren aus Essigester erhält man das Acetat in farblosen Kristallen vom F. = 104 bis 105°.

Das Acetat wird in wenig eiskaltem Wasser gelöst, die Lösung mit Bicarbonat versetzt und die abgeschiedene Base mit viel peroxydfreiem Äther aufgenommen, wobei eine kleine Menge amorpher Flocken ungelöst bleibt. Man trocknet den Äther über Natriumsulfat, versetzt mit wenig Aktivkohle, filtriert und dampft die Ätherlösung auf dem Wasserbad ein. Das Codeinon-

enolacetat bleibt als Harz zurück, das nach einiger Zeit strahlig zu Kristallen erstarrt. Ausbeute 1,9 g. Durch Umkristallisieren aus Hexan, in dem ein kleiner Teil des Rohprodukts unlöslich ist, wird die Base mit dem scharfen Schmelzpunkt 133 bis 134° erhalten. Mit dem bei der gleichen Temperatur schmelzenden Acetylcodein gibt die Verbindung eine starke Schmelzpunktserniedrigung.

Die neue Verbindung zeigt wie Thebain intensive Halochromie mit konzentrierter Schwefelsäure und konzentrierter Salzsäure. Das Pikrat der Base wird durch Lösen derselben in verdünnter Essigsäure und Fällung mit wäßriger Pikrinsäure erhalten. Das zunächst amorph ausfallende Pikrat wird abgesaugt, getrocknet und bei Zimmertemperatur in Methanol gelöst, aus dem beim Einengen im Vakuum zunächst amorphe Anteile ausfallen, von denen abgesaugt wird. Beim weiteren Einengen der Methanollösung kristallisiert das Pikrat des Codeinonenolacetats aus, das nach zweimaligem Umkristallisieren durch Einengen der bei Zimmertemperatur bereiteten Methanollösung in Prismen vom F. = 201 bis 203° unter Zersetzung erhalten wird. Mit dem bei 197° unter Zersetzung schmelzenden Codeinonpikrat gibt es eine starke Schmelzpunktserniedrigung auf 184 bis 188°.

Analyse:  $C_{20}H_{21}O_4N \cdot C_6H_3O_7N_3$  (568,5).

Berechnet: C 54,90%, H 4,25%, N 9,85%;  
gefunden: C 54,76%, H 4,23%, N 9,77%.

Das Pikrat gibt im Gegensatz zu Codeinonpikrat intensive orangerote Halochromie mit konzentrierter Schwefelsäure und konzentrierter Salzsäure.

#### PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung von Acylderivaten der Enolform des Codeinons, dadurch gekennzeichnet, daß man Codeinon mit flüssigen Carbonsäureanhydriden, insbesondere denen der niedrigmolekularen Fettsäuren, bei Zimmertemperatur behandelt.

2. Abänderung des Verfahrens nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Säureanhydride in der Wärme auf Codeinon einwirken läßt und die Reaktion unterbricht, bevor die sogenannte Morpholspaltung merklich geworden ist.

**DE 902257 - Machine Translation to English**

Issued Pursuant to the First Überleitungsgesetzes on July 8, 1949

(WiGBI. S.175)

FEDERAL REPUBLIC OF GERMANY

ISSUED AM  
January 21, 1954

DEUTSCHES PATENT OFFICE

PATENT

Ni 902 257

KLASSE12p GRUPPE14

K 10 625 IV c / I2P

---

The inventor has requested not to be named

---

Knoll A.-G. Chemische Fabriken, Ludwigshafen/Rhein

Process for the preparation of acyl derivatives of the enol form  
of codeinone

Patented in the Federal Republic of Germany on July 17, 1951

Patent application published on May 21, 1953

Published patent am December 3, 1953

It is known that the codeine by Odxydation for example, with chromic acid as well as its available codeinone Enolmethylläther that thebaine, called

Morpholspaltung suffers from: it is boiling with acetic anhydride in a neutral column piece, 3-methoxy-4,6 -diacetoxyphenanthren and Äthanolmethyamin split (L. Knorr, reports the German Chem. Society, Vol 36, S.3081 [1903]).

It has now been found that in this reaction a base, an intermediate in the cleavage reaction is obviously yield can thus make good in that one long period of acetic anhydride at room temperature or slightly elevated temperature to influence the leaves codeinone. A modification of the method is that one action of acetic anhydride at the boiling point or close to the pauses before the Morpholspaltung markedly. The workup can be done by that one Reaktionslösung to decompose the excess anhydride on a soda-ice mixture and pour the remote shakes up the base with organic solvents. Or is evaporated reaction mixture at low temperature in a vacuum which, the residue in water and making alkaline with bicarbonate. The remote base is shaken out with ether and after evaporation of the ether in crystalline form from F. = 133 to 134° obtained.

Calculated for  $C_{20}H_{21}O_4N$ : C 70.75%, H 6.24%;

found: C 70.62%, H 6.29%.

The analysis shows that the acetyl group has a codeinone added. The new compound with concentrated acids are quantitatively the same as the tieforangerote Halochromism thebaine. It has therefore a KDnstitution Enolacetats the formula

The new connection is the same reactions of the conjugated system of double bonds are subjected including thebaine is accessible. So they stored Ran double bonds anlagerungsfähige compounds such as hydroquinone or maleic anhydride to such, and with hydrogen peroxide it is oxidized to Oxycodeinon.

In the inventive implementation of acetic anhydride to liquid anhydrides of other lower fatty acids are used to place, and we obtain the corresponding acyl compounds.

## Example

3 g Codeinone from F. = 180-181° to 15 g of freshly distilled acetic anhydride two days at room temperature with shaking, with the first solution is suspended in codeinone. It is evaporated under vacuum at room temperature, the excess acetic anhydride and rubs off on the resinous residue with anhydrous ether, and the acetate of Codeinonenolacetats as microcrystalline, brownish color tinged, slightly aspirated powder separates. Recrystallization from ethyl acetate gives the acetate as colorless crystals from F = 104-105°.

The acetate is dissolved in a little ice-cold water, the solution mixed with bicarbonate and secluded base with much peroxydfreiem ether was added to, with a small amount of amorphous flakes remains unresolved. Dry the ether over sodium sulfate, mixed with a little charcoal, filtered, and evaporate the ether solution on a dem Wasserbad. The resin is Codeinonenolacetat back as the time to radiate some crystals solidifies. Yield 1.9 g. Recrystallization from hexane, in which a small portion of the crude product is insoluble, is the base with a sharp melting point 133-134 receive. By the same temperature melting at Acetylcodein gives the connection is a strong point depression.

The new compound shows such as thebaine intensive Halochromism with concentrated sulfuric acid and concentrated hydrochloric acid. The picrate of the base is by releasing the same dilute acetic acid and precipitation with aqueous picric acid in procedure. The initially amorphous precipitated picrate is extracted, and at room temperature in methanol solution dried, the on concentration under vacuum initially amorphous fractions drop out, sucked is that of. Upon further concentration of the methanol solution crystallizes the picrate Codeinonenolacetats out of the twice recrystallized by after concentration the room temperature in methanol solution in prisms prepared from the F. = 201-203° under decomposition will be. With the 197° with decomposition at melting Codeinonpikrat there is a strong decrease in melting point 184-188°.

Analysis:  $C_{20}H_{21}O_4N \cdot C_6H_3O_7N_3$  (568.5).

Calculated: C 54.90%, H 4.25%, N 9.85%;

found: C 54.76%, H 4.23%, N 9.77%.

The picrate is in contrast to intense orange-red Codeinonpikrat Halochromism with concentrated sulfuric acid and concentrated hydrochloric acid.

**Claims:**

1. Process for the preparation of acyl derivatives of the enol form of codeinone, characterized in that one codeinone with liquid carboxylic, especially those of low molecular weight fatty acids, treated at room temperature.
2. Amendment of the process according to claim 1, characterized in that one anhydrides in the heat which can act on codeinone and the reaction stops before the so-called Morpholspaltung has increased noticeably.